

明細書

温度変換により相状態が変化する二相溶液の反応方法
及びこれを実施する装置

5 技術分野

本発明は、操作性と再現性が飛躍的に優れる温度変換により相状態が変化する二相溶液の反応方法及びこれを実施する装置に関するものである。

10 背景技術

化学プロセスにおいて、一連の混合および分離操作を簡便に行うことができれば、一連の作業効率を飛躍的に向上することができる。これまでにパーカルオロアルキル基を有する溶媒と一般的な有機溶媒との組合せにより構成される溶媒混合物は、温度の変化により相溶・相分離を起こすことが知られている(I. T. Horvath, J. Rabai, Science, 1994, 266, 72 J. A. Gladysz, Science, 1994, 266, 55)。

特開平15-62448号公報には、相溶・相分離を起こす溶媒混合物として、シクロアルカンおよび極性溶媒の組合せが例示されている。このような溶液相溶分離現象は、僅かな温度変化で相溶、相分離を繰り返すことができるため、ミクロ、マクロスケールからプラントレベルにいたる広範な化学プロセスへの応用が可能である。最近はコンビナトリアルケミストリー、あるいはハイスクロープットプロセス法を卓上装置で行う多数プロセス同時進行法が多くの試験研究機関で広く用いられている。

溶媒混合物が相溶・相分離を起こす原理の概略図を第4図に示す。第4図(A)は、单一有機溶媒又は混合有機溶媒に分離している状態を示

す。例えば一の溶媒として反応原料を溶解するものを用い、他の溶媒として触媒、反応補助剤を溶解するものを用いる。(B)は、温度条件を均一相溶混合溶媒系の状態にして反応を進行させる工程である。(C)は、前記温度条件から、可逆的に溶媒システムを構成する溶媒を主成分とする各溶媒相に分離し、生成物を溶解する相と触媒、反応補助剤を溶解させた相に分離した分離溶媒系の状態を示す。そして、生成物を溶解する相(生成物溶液)を分離して取り出し、所望の用途に供すると共に、反応補助剤を溶解させた相(触媒反応補助剤溶液)を再利用に供する((D))。

10 このような溶媒システムが相溶・相分離を起こす原理を利用した自動合成方法の一例を、第3図を参照して説明する。すなわち、試薬などの原料を分注器12を用いて反応容器11内に注入し、二相溶液を得る(I)。次いで、反応容器11を加温し二相溶液を均一溶液にして反応を開始する(II)。所定の反応時間経過後、冷却を開始する(III)。反応容器11中の溶液は所定の温度以下となると自然に分離する(IV)。次いで、反応容器11中の生成物相を抽出器17で抽出し(V)、該生成物溶液16を活性検定である動物実験に供したり、分析に供したりする(VI)。多数プロセス同時進行法は、例えば第3図に示すような一つの反応系を数十から百以上、同一装置、同一反応条件下で行うものである。

20 しかしながら、卓上装置において数十から百以上の容器の温度を個別に管理することは構造上非常に煩雑になる。このため、通常数十から百以上の容器を全て同時に加温等ができるブロックヒーター内蔵の装置が用いられている。この場合、分注操作を各試料について順次自動的に行った後、すべての容器の温度を同時に加温していた。また、均一溶液とし反応を終了した後は、すべての容器の温度を同時に冷却していた。このような方法では、分注操作開始から加温までの所要時間は容器毎に異

なる。分注後、反応開始までは二相状態であり、原理的には反応は起こらないものの、実際には二相状態であっても、界面部分の接触がある以上、僅かながら反応は起こっている。このように従来の方法では容器毎にプロセス条件がすべて異なり、同一条件で行うことは不可能であった。

5 これは、化学プロセスにおける再現性の点で多くの問題となっていた。

一方、逐次相溶・相分離を繰り返すことにより多段階逐次反応プロセスなどを実施する場合、反応容器の温度を各段階で上昇または低下させ、これにより溶液温度を変化させることにより溶液の相構造を変化させなければならない。これは特に容量の大きなプラントスケールにおいてその制御が困難になるという問題がある。また、プラントスケールの反応容器の温度を各段階で上昇または低下させることは、電力や冷却水といったユーティリティーの使用が膨大となり、製造コストを上昇させるという問題がある。

従って、本発明の目的は、1つのプロセス装置で多数の試料について、
15 同一条件で化学プロセスを実施でき、操作性と再現性が飛躍的に優れる
温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応方法及び
これを実施する装置を提供することにある。また、本発明の他の目的は、
操作性と生産効率が飛躍的に優れる温度変換により相状態が変化する二
相溶液の反応方法及びこれを実施する装置を提供することにある。

20 (非特許文献 1) I. T. Horvath, J. Rabai, Science, 1994, 266, 72
J. A. Gladysz, Science, 1994, 266, 55

(特許文献 1) 特開平 15-62448 号公報 (請求項 1)

発明の開示

25 かかる実情において、本発明者らは鋭意検討を行った結果、温度によ
り相溶化、相分離を可逆的に繰り返す溶媒混合物において、相分離は温

度を下げることにより自然に起こる一方で、相溶化は一定の物理的刺激を与えない限り温度を上げても起こらないこと、従って反応させるため一旦加温した容器を冷却することなく、容器内の均一溶液を冷却し二相溶液を得た後、該加温状態にある容器内に存在させても、二相溶液を維持したままであり、従って二相溶液の生成物溶液を抜き取った後も反応容器の温度を維持したまま多段階逐次反応プロセスを行うことができ、その結果、優れた操作性と生産効率が得られること、更にこのような溶媒特性を利用した多数プロセス同時進行法において、多数の反応容器を同時に加温状態とした後、分注、攪拌、反応及び分離の各工程は、各試料毎の操作開始時期に時間差はあったとしても各試料間においてそれぞれ同一時間とすれば、各試料は全て同一条件とすることができます、飛躍的な操作性と再現性を達成できること等を見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、第1の発明は、多数の試料を同一反応条件で反応させる方法であって、当該試料は一定の温度を境に二相溶液状態及び均一溶液状態の相状態を可逆的に変化させる溶液を反応溶媒とするものであり、(A) 多数の反応容器を同時に加温し、該反応容器を所定温度に維持する容器常時加温工程、(B) 加温反応容器中に試料を分注し、二相溶液を所定温度にする試料加温工程、(C) 所定温度に加温された試料を攪拌し、均一溶液を得て所定時間保持する反応工程、(D) 所定時間経過後、反応容器を冷却することなく均一溶液を冷却し、該反応容器内に二相溶液を得る冷却工程、の各工程で順次処理されると共に、分注開始から攪拌開始までの時間(t_B)、攪拌開始から冷却開始までの時間(t_C)が、各試料間において同一となるように連続操作されることを特徴とする温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス方法を提供するものである。

また、本発明は、多数の反応容器を同時に加温し、反応容器温度を所定温度に維持する加温手段と、反応容器に試料を分注する分注手段と、反応容器内の試料を攪拌する攪拌手段と、反応容器を冷却することなく該反応容器内の均一溶液を冷却し、該反応容器内に二相溶液を得る冷却手段と、当該分注手段による分注操作、当該攪拌手段による攪拌操作及び当該冷却手段による冷却操作におけるそれぞれの操作開始時期と操作停止時期を制御する制御手段と、を備える温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応装置を提供するものである。
5

また、第2の発明は、一定の温度を境に二相溶液状態及び均一溶液状態の相状態を可逆的に変化させる溶液を反応溶媒とする原料溶液を反応容器内において所定の温度下、攪拌して均一溶液を得ることで反応させる反応工程と、当該反応容器を冷却することなく、当該均一溶液を冷却して該反応容器内に二相溶液を得る冷却工程を有することを特徴とする温度変換により相状態が変化する二相溶液の反応方法を提供するもので
10
15 ある。

また、本発明は、反応容器を加熱する加熱手段及び反応容器内の原料溶液に物理的刺激を与えて均一溶液とする刺激手段が付設された反応容器と、該反応容器を冷却することなく反応容器内の均一溶液を冷却する冷却手段と、を備えることを特徴とする温度変換により相状態が変化する二相溶液の反応装置を提供するものである。
20

第1の発明によれば、1つのプロセス装置で多数の試料について、同一条件で化学プロセスを実施できる。装置構成及び作業工程が簡便であり、自動運転による生産性、再現性に優れる。また、第2の発明の温度変換により相状態が変化する二相溶液の反応方法によれば、一つの反応容器の冷却及び再加熱が不要で温度を一定に保つことができるため、生産効率が大幅に向上する。また、一つのプロセス反応終了後、次ぎのプロセスへの移行が容易となる。
25

ロセス反応に供される反応溶液の温度は速やかに一定温度（加温状態）になるため、多段階逐次プロセスなどにおいて、温度の変化時間を大幅に短縮することができる。

5 図面の簡単な説明

第1図は第1の発明の多数プロセス反応方法の一つの試料における各反応工程を説明するための図であり、第2図は（A）は第1の発明の多数プロセス反応方法における1番目の試料（N=1）と最後の試料（N=n）の時間経過と反応工程の関係を示した図であり、（B）は従来法における1番目の試料（N=1）と最後の試料（N=n）の時間経過と反応工程の関係を示した図であり、第3図は従来の多数プロセス反応方法の一つの試料における各反応工程を説明するための図であり、第4図は溶媒混合物が相溶・相分離を起こす原理を説明する概略図である。

15 発明を実施するための最良の形態

先ず、第1発明について説明する。

本発明は、例えば数十から百数十のような多数の試料を同一反応条件で反応させる多数プロセス同時進行法に係る方法である。このような多数プロセス同時進行法としては、例えばコンビナトリアルケミストリー、あるいはハイスループットプロセス法を卓上装置で行う方法が挙げられる。

当該試料は一定の温度を境に二相溶液状態及び均一溶液状態の相状態を可逆的に変化させる溶液（以下、「溶媒混合物」とも言う。）を反応溶媒とするものである。当該溶媒混合物としては、特に制限されないが、例えば低極性有機溶媒と高極性有機溶媒の溶媒混合物が挙げられる。低極性有機溶媒としては、例えばアルカン、シクロアルカン、アルケン、

アルキン、芳香族化合物などが挙げられる。このうち、シクロアルカン化合物が好ましく、特にシクロヘキサンは、融点が 6.5 °C と比較的高く、反応後の生成物等を固化して分離できる点で好ましい。

高極性有機溶媒としては、例えばニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、エーテル、ウレア、アミド化合物及びスルフォキサイドが挙げられ、これらは一種単独又は二種以上を組み合わせて用いることができる。前記試料は、当該溶媒混合物の他、溶質、触媒、基質及び反応補助剤等、種々の反応に関与する物質を含有する。

次に、本発明の反応方法を第 1 図を参照して説明する。第 1 図は一つの試料における各反応工程を説明するためのものであって、装置部分や他の多数の反応容器などは省略されている。反応容器 11 は全試料において同一形状であり、分注量、加温条件及び冷却条件も同一である。第 1 図に示すように、各試料は、(A) 多数 (N 個) の反応容器 11 を同時に加温し、該反応容器 11 を所定温度に維持する容器常時加温工程(不図示)、(B) 加温反応容器中に試料を分注し、二相溶液を所定温度にする試料加温工程(第 1 図 (a))、(C) 所定温度に加温された試料を攪拌し、均一溶液を得て所定時間保持する反応工程(第 1 図 (b))、(c))、(D) 反応工程終了後、反応容器を冷却することなく均一溶液を冷却し、該反応容器内に二相溶液を得る冷却工程(第 1 図 (d))～(f))、の各工程で順次処理される。

(A) の容器常時加温工程は、例えばブロックヒーターを内蔵すると共に、反応容器の一部又は全部を埋没できる容器収納部を多数 (N 個) 備えた卓上装置において、容器収納部に設置された反応容器を所定温度 (t_0) に維持する工程である。所定温度 (t_0) としては、特に制限されず、室温から反応温度に至るいずれの温度であってもよいが、反応温度にしておけば、それ以後の反応工程全てを当該温度に維持すればよく、

温度設定及び温度制御操作が容易となる。 (A) 工程後、N個の反応容器全てが所定の温度 (t_0) に保たれる。

(B) の試料加温工程は、加温反応容器中に試料を分注し、二相溶液のまま所定温度 (t_1) にする工程である。加温反応容器中に試料を分注する方法としては、公知の分注器12を用いて分注する方法を用いることができる。所定温度 (t_1) は、二相溶液の反応温度である。従って、(A) 工程の所定温度 (t_0) が反応温度であれば、所定温度 (t_0) と所定温度 (t_1) は同一温度である。

(C) の工程において、所定温度 (t_1) に加温された試料を攪拌する方法としては、特に制限されず、例えば先端部分に攪拌羽根を備えた攪拌棒の攪拌による機械的攪拌方法、試料中に窒素ガスを吹き込み気泡を導入するバブリング方法、試料容器又は試料に振動を与える振動攪拌方法などが挙げられる。このうち、第1図(b)に示すような攪拌棒13の攪拌による機械的攪拌方法が、簡易な装置でしかも攪拌効率が高い点で好ましい。本発明で用いる溶媒混合物は、所定温度 (t_1) に加温されただけでは均一溶液とはならず、一定の物理的刺激を与えることで相溶化がおきる。従って、(C) 工程における攪拌条件は、均一溶液が得られる条件で適宜選択される。また、均一溶液を保持する所定時間は、反応時間であり使用する溶媒や反応の種類、反応の目的などにより適宜決定される。本発明で用いる溶媒混合物において、相分離は温度を下げることにより自然に起こるため、当該均一溶液は、当該所定時間中、当該相分離が生じる温度以上に保持される。

(D) の冷却工程において、反応容器を冷却することなく均一溶液を冷却する方法としては、特に制限されないが、冷却装置を備えた注射器で該反応容器内の均一溶液を吸引し、該注射器内で冷却する方法、該反応容器の温度よりも低温の固体を該反応容器内の均一溶液に挿入する方

法、又は低沸点化合物を直接、該反応容器内の均一溶液に混合する方法が挙げられる。「反応容器を冷却することなく」とは、反応容器を冷却することで、反応容器内の試料を冷却することを除外する意味であり、反応容器内の試料を冷却することに伴って反応容器が冷却されることは
5 許容される。

前記注射器内で冷却する方法としては、第1図(d)に示すように冷却装置14を備えた注射器15で反応容器11内の均一溶液を吸引する方法が挙げられる。冷却装置14としては、例えば注射器15のシリンダー周りに形成されたジャケット(不図示)に水を通水する装置を用いることができる。また、反応容器内の均一溶液に混合する低沸点化合物としては、例えば沸点が25℃のn-ヘプタンが挙げられる。低沸点化合物は反応容器内の均一溶液と直接接触して、該溶液から気化熱を奪い冷却する。上記方法により冷却された均一溶液は、所定の温度以下になると自然に二相に分離する(第1図(e))。

15 (D)の冷却工程においては、冷却後、該反応容器内に二相溶液を得る。冷却方法が、低温の固体を使用する方法又は低沸点化合物を使用する方法の場合、反応容器内において相分離するため、特段の操作を採ることなくそのまままでよい。一方、注射器内で冷却する方法の場合、注射器15内で得られた二相溶液は該反応容器11内に戻される。(D)の
20 冷却工程における冷却方法としては、冷却装置を備えた注射器で該反応容器内の均一溶液を吸引し、該注射器内で冷却する方法が好ましい。すなわち、低温の固体や低沸点化合物を用いるような反応容器での冷却の場合、加温状態にある反応容器も冷却することになり、冷却効率が悪くなる。更に、反応容器が冷却されるため、生成物溶液を抽出した後、
25 残部の溶媒を再使用する際、再度の加温が必要となり、反応コストが嵩む。これに対して、注射器内で冷却する方法では、反応溶液のみを冷却

すればよいため、冷却効率が高い。しかも、加温状態にある反応容器内に戻された、該二相分離溶液は例え加温されたとしても物理的刺激は与えられないため、二相に分離した状態を維持できる。このため、生成物溶液を抽出した後、残部の溶媒を再使用する際、反応容器を再度加温する必要がなくなり、反応コストを抑制することができる。反応容器が百数十もの多数ある装置においては、反応容器の温度を冷却することなく、そのままの温度を保持し、再使用することによるエネルギー消費抑制効果は多大なものがある。

本発明において、分注開始から攪拌開始までの時間 (t_B) 、攪拌開始から冷却開始までの時間 (t_C) が、各試料間において同一となるように連続操作される。当該連続操作としては、特に制限されず、例えは 1 ~ N 個の試料について、前記 (B) 工程を行い、次いで 1 ~ N 個の試料について、前記 (C) 工程を行い、最後に 1 ~ N 個の試料について、前記 (D) 工程を行う工程毎連続操作方法方法、及び多数 (N 個) の試料中、一の試料について、前記 (B) ~ (D) の工程を行い、次いで二の試料について、前記 (B) ~ (D) の工程を行い、これを順次繰り返し、最後に N 番目の試料について、前記 (B) ~ (D) の工程を行う試料毎連続操作方法などが挙げられる。また、多数 (N 個) の試料を分割し、分割された区画毎に上記連続操作を実施してもよい。分割された区画毎に連続操作を実施する場合においても、所要時間 t_B 、及び t_C が、各試料間において同一となるようにする。

次に、工程毎連続操作方法を第 2 図 (A) を参照して説明する。第 2 図 (A) は 1 番目の試料 ($N = 1$) と最後の試料 ($N = n$) の時間経過と反応工程の関係を示したものである。また、第 2 図 (B) は従来法における 1 番目の試料 ($N = 1$) と最後の試料 ($N = n$) の時間経過と反応工程の関係を示したものである。なお、第 2 図は反応容器の記載は省

略し、横長の四角形内に反応容器内の試料状態の変化を濃淡で示した。

第2図（A）において、多数の反応容器は容器常時加温工程により、常時反応温度に加温された状態にある。先ず分注器12を用いて1番目の試料（N=1）を1番目の反応容器に分注する（第2図中、符号s）。

- 5 各試料について順次同様の操作を行った後、分注器12を用いて最後の試料（N=n）を最後の反応容器に分注する（第2図中、符号f）。次いで分注後、 t_{101} 時間経過し、反応温度に達している1番目の試料を攪拌して（矢印101）均一溶液を得、静置して反応工程に入る。各試料について順次同様の操作を行った後、分注後、 t_{201} 時間経過し、反応温度に達している最後の試料を攪拌して（矢印201）均一溶液を得、静置して反応工程に入る。次いで、 t_{102} 時間経過した1番目の試料を冷却装置を備える注射器13で吸引し、注射器13内で冷却する。次いで t_{103} 時間で冷却を完了して、二相分離した溶液を元の反応容器内に戻す。各試料について順次同様の操作を行った後、 t_{202} 時間経過した最後の試料を冷却装置を備える注射器13で吸引し、注射器13内で冷却する。次いで t_{203} 時間で冷却を完了して、二相分離した溶液を元の反応容器内に戻す。第2図（A）に示す操作は、分注開始から攪拌開始までの時間、攪拌開始から冷却開始までの時間、及び冷却時間は各試料間で同一となるよう行われる。すなわち、各試料間で $s \sim t_{101} = \dots = f \sim t_{201}$ であり、 $t_{101} \sim t_{102} = \dots = t_{201} \sim t_{202}$ であり、 $t_{102} \sim t_{103} = \dots = t_{202} \sim t_{203}$ である。第2図（A）の方法によれば、最終生成物である反応生成物溶液を含む2相分離溶液を元の加温された反応容器内に得ることができるため、1つのプロセス装置で多数の試料について、同一条件で化学プロセスを実施できる。

- 25 一方、従来法である第2図（B）において、反応容器は冷却下にある。先ず分注器12を用いて1番目の試料（N=1）を反応容器に分注し（第

2図（B）中、符号 s）、各試料について順次同様の操作を行った後、最後の試料（N = n）を反応容器に分注して（第2図（B）中、符号 f）、全試料の分注操作を完了した後、反応容器を同時に加温する。そして、
1番目の試料を攪拌（矢印 3 0 1）し、各試料について順次同様の操作
5を行った後、最後の試料を攪拌（矢印 4 0 1）し、所定の時間経過後、各反応容器を同時に冷却して、各反応容器に二相分離した溶液をそれぞれ得る。このような方法では、容器毎にプロセス条件がすべて異なり、同一反応条件で行うことはできない。

また、本発明の温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロ
10セス反応装置は、多数の反応容器を同時に加温し、反応容器温度を所定温度に維持する加温手段と、反応容器に試料を分注する分注手段と、反応容器内の試料を攪拌する攪拌手段と、反応容器を冷却することなく該反応容器内の均一溶液を冷却し、該反応容器内に二相溶液を得る冷却手段と、当該分注手段による分注操作、当該攪拌手段による攪拌操作及び
15当該冷却手段による冷却操作におけるそれぞれの操作開始時期と操作停止時期を制御する制御手段と、を備える。

多数の反応容器を同時に加温し、反応容器温度を所定温度に維持する加温手段は、例えばブロックヒーターを内蔵すると共に、反応容器の一部又は全部を埋没できる容器収納部を多数（N個）備え、反応容器の温度を制御する温度制御機構を備える卓上装置を用いることができる。
20

反応容器内の試料を攪拌する攪拌手段としては、例えば先端部分に攪拌羽根を備えた攪拌棒、試料中に気泡を導入する気泡導入管と気泡発生器を備えるバブリング装置、試料容器又は試料に振動を与える振動器などが挙げられる。

前記反応容器を冷却することなく該反応容器内の均一溶液を冷却し、
25該反応容器内に二相溶液を得る冷却手段としては、冷却装置を備えた注

射器、該反応容器の温度よりも低温の固体を該反応容器内の均一溶液に挿入する挿入機器、又は低沸点化合物を直接、該反応容器内の均一溶液に混合する混合機器が挙げられる。

前記分注手段による分注操作、当該攪拌手段による攪拌操作及び当該
5 冷却手段による冷却操作におけるそれぞれの操作開始時期と操作停止時
期を制御する制御手段としては、例えば各操作プログラムに準拠した公
知のコンピューター制御が挙げられる。

次に、第2の発明について説明する。本発明の温度変換により相状態
が変化する二相溶液の反応方法において、反応工程は、原料溶液を反応
10 容器内において所定の温度下、攪拌して均一溶液を得ることで反応させる
工程である。原料溶液は、一定の温度を境に二相溶液状態及び均一溶
液状態の相状態を可逆的に変化させる溶液（以下、「溶媒混合物」とも
言う。）を反応溶媒とするものである。当該溶媒混合物としては、特に
制限されないが、例えば低極性有機溶媒と高極性有機溶媒の溶媒混合物
15 が挙げられる。

低極性有機溶媒としては、例えばアルカン、シクロアルカン、アルケ
ン、アルキン、芳香族化合物などが挙げられる。このうち、シクロアル
カン化合物が好ましい。シクロアルカン化合物としては、例えばシクロ
ヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカリンなどが挙げられ、このうち、
20 シクロヘキサンは、融点が6.5°Cと比較的高く、反応後の生成物等を
固化して分離できる点で好ましい。

高極性有機溶媒としては、例えばニトロアルカン、ニトリル、アルコ
ール、ハログン化アルキル、カーボネート、イミダゾリジノン、カルボ
ジイミド、エステル、カルボン酸、アルデヒド、ケトン、エーテル、ウ
25 レア、アミド化合物及びスルフォキサイドが挙げられ、これらは一種單
独又は二種以上を組み合わせて用いることができる。

本発明において用いる原料溶液は、当該溶媒混合物の他、溶質、触媒、基質及び反応補助剤等、種々の反応に関する物質を含有する。原料溶液の具体的としては、シクロヘキサン、ジメチルホルムアミド、オクタデシルアミン及びベンゾイルクロライドの混合溶液、シクロヘキサン、
5 ジメチルホルムアミド、オクタデシルアミン及び無水酢酸の混合溶液及びシクロヘキサン、N,N'-ジメチイミダゾリジノン、オクタデシルアルコール及び安息香酸の混合溶液、デカリン、N,N'-ジメチイミダゾリジノン、ヘキサデカンチオール及びアクリル酸メチルの混合溶液が挙げられる。上記、オクタデシルアミン、オクタデシルアルコール、ヘキサデ
10 カンチオールはシクロヘキサン、またはデカリンなどに溶解し、上記ベ
ンゾイルクロライド、無水酢酸、及びアクリル酸メチルはジメチルホルムアミド、N,N'-ジメチイミダゾリジノンなどに溶解する。

反応容器内において原料溶液を所定の温度にする方法としては、特に制限されず、例えば予め所定温度に加熱された原料溶液を反応容器に導入する方法、常温の原料溶液を反応容器に導入し、その後反応容器加熱用ヒーターをON状態として原料溶液を所定温度に維持する方法及び反応容器加熱用ヒーターをON状態として反応容器を所定温度を越える温度とし、該反応容器内に常温の原料溶液を導入し、原料溶液を所定温度に維持する方法が挙げられる。このうち、反応容器加熱用ヒーターを用いる方法が、別途の原料溶液加熱用の容器を必要としない点で好適である。所定の温度は反応温度であり、原料溶液や反応の種類により適宜決定される。反応工程において、所定温度に加温された試料を攪拌する方法としては、特に制限されず、例えば先端部分に攪拌羽根を備えた攪拌棒の攪拌による機械的攪拌方法、試料中に窒素ガスを吹き込み気泡を導入するバーリング方法、試料容器又は試料に振動を与える振動攪拌方法などが挙げられる。このうち、先端部分に攪拌羽根を備えた攪拌棒の攪

拌による機械的攪拌方法又は試料中に窒素ガスを吹き込み気泡を導入するバブリング方法が、簡易な装置でしかも攪拌効率が高い点で好ましい。本発明で用いる溶媒混合物は、所定温度に加温されただけでは均一溶液とはならず、一定の物理的刺激を与えることで相溶化がおきる。従って、
5 反応工程における攪拌条件は、均一溶液が得られる条件で適宜選択される。均一溶液を得た後は、当該所定の温度で所定時間保持することもある。所定時間は、反応時間であり使用する溶媒や反応の種類、反応の目的などにより適宜決定される。本発明で用いる溶媒混合物において、相分離は温度を下げるにより自然に起こるため、当該均一溶液は、当
10 該所定時間中、当該相分離が生じる温度以上に保持される。

冷却工程は、当該反応容器を冷却することなく当該均一溶液を冷却して該反応容器内に二相溶液を得る工程である。反応容器を冷却することなく均一溶液を冷却する方法としては、特に制限されないが、反応容器から当該均一溶液の一部又は全部を抜き出し、該抜き出された均一溶液を冷却器で冷却し、該冷却により得られた二相溶液を当該反応容器内に戻す方法、該反応容器の温度よりも低温の固体を該反応容器内の均一溶液に挿入する方法、又は低沸点化合物を直接、該反応容器内の均一溶液に混合する方法が挙げられる。「反応容器を冷却することなく」とは、反応容器を冷却することで、反応容器内の試料を冷却することを除外する意味であり、反応容器内の試料を冷却することに伴って反応容器が冷却されることとは許容される。
15
20
25

反応容器から当該均一溶液の一部又は全部を抜き出し、該抜き出された均一溶液を冷却器で冷却し、該冷却により得られた二相溶液を当該反応容器内に戻す方法において、該方法に用いる装置としては、小規模反応装置の場合、例えば冷却装置を備えた抽出器が使用できる。当該抽出器は注射器と同様の機構のものであり、冷却装置としては、例えば抽出

器のシリンダー周りに形成されたジャケットに水を通水する装置を用いることができる。また、大規模反応装置の場合、外部冷却器、ポンプ及び循環系を形成するように連結する配管類で構成された外部冷却ユニット装置を用いることができる。

- 5 また、該反応容器の温度よりも低温の固体を該反応容器内の均一溶液に挿入する方法において、該方法で用いる装置としては、例えば冷却装置付きガラス棒または金属棒などが挙げられる。また、反応容器内の均一溶液に混合する低沸点化合物としては、例えば沸点が 25 °C の n-ヘプタンが挙げられる。低沸点化合物は反応容器内の均一溶液と直接接触
10 して、該溶液から気化熱を奪い冷却する。気化した低沸点化合物は気体気化器で液化して再び反応容器内に投入される。これを繰り返すことで、均一溶液を冷却することができる。上記方法により冷却された均一溶液は、所定の温度以下になると自然に二相に分離する。冷却工程で得られる二相溶液は、一相が例えばシクロヘキサンのような低極性有機溶媒に
15 反応生成物を溶解した生成物溶液であり、他の相が例えばジメチルホルムアミドのような高極性有機溶媒に触媒や反応補助剤を溶解した溶液である。

冷却工程においては、冷却後、該反応容器内に二相溶液を得る。冷却方法が、低温の固体を使用する方法又は低沸点化合物を使用する方法の場合、反応容器内において相分離するため、特段の操作を探ることなくそのままよい。一方、反応容器から当該均一溶液の一部又は全部を抜き出し、該抜き出された均一溶液を冷却器で冷却する方法の場合、冷却により得られた二相溶液は該反応容器内に戻される。冷却工程における冷却方法としては、反応容器から当該均一溶液の一部又は全部を抜き出し、該抜き出された均一溶液を冷却器で冷却する方法が好ましい。すなわち、低温の固体や低沸点化合物を用いるような反応容器内での冷却の

場合、加温状態にある反応容器も冷却することになり、冷却効率が悪くなる。更に、反応容器が冷却されるため、生成物溶液を抽出した後、残部の溶媒を再使用する際、再度の加温が必要となり、反応コストが嵩む。
これに対して、外部の冷却装置又は冷却器で冷却する方法では、反応溶液のみを冷却すればよいため、冷却効率が高い。しかも、加温状態にある反応容器内に戻された、該二相分離溶液は例え加温されたとしても物理的刺激は与えられないため、二相に分離した状態を維持できる。

冷却工程後、反応容器内に得られた二相溶液の内、生成物溶液相を抽出し、そのまま又は必要に応じて、溶媒を除去した後、目的の用途で使用される。また、多段階逐次反応プロセスを実施する場合、生成物溶液相の抽出により残置された溶媒相はそのまま加温状態にある反応容器内に置いておくことが、残置された溶媒相を再使用する際、反応容器を再度加温するための熱エネルギーを最小限にすることことができ、反応コストを抑制することができる点で好ましい。

また、本発明の温度変換により相状態が変化する二相溶液の反応装置は、反応容器を加熱する加熱手段及び反応容器内の原料溶液に物理的刺激を与えて均一溶液とする刺激手段が付設された反応容器と、該反応容器を冷却することなく反応容器内の均一溶液を冷却する冷却手段と、を備える。

反応容器を加熱する加熱手段としては、特に制限されないが、例えは反応容器の壁内に付設される埋め込みヒーターが挙げられる。このヒーターは通常反応容器の温度を制御する温度制御機構に接続されている。

反応容器内の原料溶液に物理的刺激を与えて均一溶液とする刺激手段としては、例えは先端部分に攪拌羽根を備えた攪拌棒、原料溶液中に気泡を導入する気泡導入管と気泡発生器を備えるバブリング装置、反応容器又は原料溶液に振動を与える振動器などが挙げられる。

前記反応容器を冷却することなく該反応容器内の均一溶液を冷却する冷却手段としては、反応容器から当該均一溶液を抜き出し、該抜き出された均一溶液を冷却器で冷却し、該冷却により得られた二相溶液を当該反応容器内に戻す手段、該反応容器の温度よりも低温の固体を該反応容器内の均一溶液に挿入する挿入手段、又は低沸点化合物を直接、該反応容器内の均一溶液に混合する混合手段が挙げられる。

次に、実施例を挙げて第1発明を更に具体的に説明するが、これは単に例示であって、本発明を制限するものではない。

(実施例1)

直径20mm、高さ60mmの円筒系ガラス瓶を反応容器として100個収納するブロックヒーター内蔵の卓上装置を用い、第2図(A)に示す方法及び下記反応条件に準拠して、コンピューターによる多数プロセス自動化学反応を行った。

(試料及び反応容器温度)

シクロヘキサン2mlとジメチルホルムアミド(DMF)2mlからなる溶媒混合物にオクタデシルアミン及びベンゾイルクロライドの配合割合などを種々変化させたもの100種類の試料を調製した。また、ブロックヒーターをONにし、予め反応容器の温度を60°Cに加温した。なお、下記の工程中、反応容器温度が常時60°Cになるように温度調節した。

20

(試料加温工程)

60°Cに加温された100個の反応容器中、調製された100種の試料を1番目から100番目まで順次分注した。分注後、反応容器中の二相溶液が、50°Cとなった時点で次工程に移った。

25 (反応工程)

50°Cに加温された100個の二相溶液を攪拌棒により順次攪拌して、

それぞれ均一溶液を得、所定時間保持して反応させた。二相溶液は攪拌後、直ちに均一溶液となった。分注開始から攪拌棒により物理的攪拌開始までの時間 (t_B) は 120 分であった。

(冷却工程)

5 次に冷却装置を備えた注射器を用い、1番目の反応容器から均一溶液 3.8 ml を吸い上げ、注射器内で静置したところ、溶液温度が約 40°C に低下すると二相に分離した。さらに 2 分間放置した後、同注射器から漸次、60°C に加温してある 1 番目の反応容器に溶液を戻した。この溶液は放置すると再び 48°C 以上になるが、物理的な攪拌を伴っていないため、二相状態を保った。このような操作を 2 番目以降の試料についても行った。全試料において、物理的攪拌開始から冷却開始までの時間 (t_c) は、120 分であった。

上記実施例によれば、1つの多数プロセス自動化学反応装置で多数の試料について、同一条件で自動運転による化学プロセスを実施できる。15 また、当該装置及び付属装置類も簡易な装置であるため、操作性と再現性に優れる。また冷却工程において、加温された反応容器に得られた二相溶液は、生成物溶液は注射器などで抽出され、化学分析されるが、残部の加温状態にある溶媒はそのまま再使用できる。このため、最加温は不要であり、反応コストを低減できる。

20 次に、実施例を挙げて第 2 発明を更に具体的に説明するが、これは単に例示であって、本発明を制限するものではない。

(実施例 2)

直径 20 mm、高さ 60 mm の円筒系ガラス瓶を反応容器としてプロックヒーター内蔵の卓上装置を用い、下記反応条件に準拠して、プロセス化学反応を行った。容器温度 25°C の反応容器にオクタデシルアミン (51 ミリグラム) を溶解させたシクロヘキサン 2 ml、ベンゾイルク

ロライド(49ミリグラム)溶解させたジメチルホルムアミド(DMF)
2mlを添加して原料溶液を調製した。このとき液体は二相に分離した。

次いで反応容器温度を60°Cに加温し、溶液温度が48°Cに達した段階で、窒素ガスを溶液内に直接吹き込み、物理的な攪拌を行うと、溶液
5 は直ちに均一溶液となった。次に冷却装置を備えた注射器状の冷却器を用い、主プロセス容器から均一溶液3.6mlを吸い上げ、該冷却容器内で静置したところ、溶液温度が約40°Cに降下すると二相に分離した。さらに2分間放置した後、該冷却器から漸次、60°Cに加温してある該
10 主プロセス反応容器に液体を戻した。この溶液は放置すると再び48°C以上になるが、窒素ガスの吹き込みなど、激しい物理的な攪拌を行わない限り、二相状態を保った。

60°Cの加温状態にある反応容器内の二相溶液の中、上部の相である生成物溶液部分を抽出し、溶媒を除去したところ反応生成物がN-オクタ
15 デシルベンズアミドであることを確認した(収率96%)。また、反応容器内に残存する溶液は、ベンゾイルクロライドを溶解する48°C以上に加温されたジメチルホルムアミド溶液であり、次段階における反応の原料溶液の一部として再使用状態にあった。

(実施例3)

直径20mm、高さ60mmの円筒系ガラス瓶を反応容器としてブロ
20 ックヒーター内蔵の卓上装置を用い、下記反応条件に準拠して、プロセス化学反応を行った。容器温度25°Cの反応容器に2-アミノブチリックアシッド3,4,5-トリスオクタデシロキシベンジルエステル(60ミリグラム)を溶解させたシクロヘキサン2ml、9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノアセティックアシッド(57ミリグラム)、ジイソプロピルカルボジイミド(25ミリグラム)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(55ミリグラム)を溶解して90分攪拌させたジメチ

ルホルムアミド (DMF) 2 m l を添加して原料溶液を調製した。このとき液体は二相に分離した。

次いで反応容器温度を 60 °C に加温し、溶液温度が 48 °C に達した段階で、先端に攪拌羽根の付いた攪拌棒で物理的な攪拌を行うと、溶液は 5 直ちに均一溶液となった。次に 5 °C に冷却された冷却装置付き直径 8 mm のガラス棒を該主プロセス溶液に挿入し、溶液温度を低下させることにより二相に分離させた。二相分離後、該冷却装置付きガラス棒を引き上げ、該溶液を放置した。溶液温度はその後上昇し 48 °C 以上になっても二相に分離した状態を維持した。

10 60 °C の加温状態にある反応容器内の二相溶液の中、上部の相である生成物溶液部分を抽出して溶媒を除去したところ、目的とする反応生成物が 2-[2-(9H-フルオレー9-イルメトキシカルボニルアミノ)-アセチルアミノ]-3-メチルブチリックアシド 3, 4, 5-トリスオクタデシロキシベンジルエステルが 95 % の収率で得られた。

15 (実施例 4)

直径 20 mm、高さ 60 mm の円筒系ガラス瓶を反応容器としてプロックヒーター内蔵の卓上装置を用い、下記反応条件に準拠して、プロセス化学反応を行った。容器温度 25 °C の反応容器にオクタデシノレアミン (51 mg) を溶解させたシクロヘキサン 2 m l、無水酢酸 (20 mg) を溶解させたジメチルイミダゾリジノン (DMI) 2 m l を添加して原料溶液を調製した。このとき液体は二相に分離した。

次いで反応容器温度を 60 °C に加温し、溶液温度が 48 °C に達した段階で、窒素ガスを溶液内に直接吹き込み、物理的な攪拌を行うと、溶液は直ちに均一溶液となった。次にこの均一溶液に 25 °C の n-ペンタンを漸次注入した。n-ペンタンは直ちに揮発し始め、溶液が二相に分離した段階で n-ペンタンの注入をやめた。約 10 分間放置することにより、n

-ペンタンはほぼ完全に揮発し、溶液温度は48°C以上になっても二相に分離した状態を維持した。

60°Cの加温状態にある反応容器内の二相溶液の中、上部の相である生成物溶液部分を抽出して溶媒を除去したところ、N-オクタデシルアセトアミドが得られた（收率97%）。

産業上の利用可能性

第1の発明の温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応方法及びそれを実施する反応装置は、ハイスループットリキッドハンドラー、液相マルチプロセス装置及び液相コンビナトリアル合成装置などに活用できる。従って、コンビナトリアル合成装置メーカー、製薬業界、分析・合成装置メーカー、診断装置メーカー、試験研究用試薬メーカーなどで使用される。また、第2の発明の温度変換により相状態が変化する二相溶液の反応方法及びこれに用いる装置は、卓上試験研究用化学プロセス装置、フロー系化学反応装置及び大型反応プラントに適用できる。

請求の範囲

1. 多数 (N個) の試料を同一反応条件で反応させる方法であって、当該試料は一定の温度を境に二相溶液状態及び均一溶液状態の相状態を可逆的に変化させる溶液を反応溶媒とするものであり、(A) 多数の反応容器を同時に加温し、該反応容器を所定温度に維持する容器常時加温工程、(B) 加温反応容器中に試料を分注し、二相溶液を所定温度にする試料加温工程、(C) 所定温度に加温された試料を攪拌し、均一溶液を得て所定時間保持する反応工程、(D) 所定時間経過後、反応容器を冷却することなく均一溶液を冷却し、該反応容器内に二相溶液を得る冷却工程、の各工程で順次処理されると共に、分注開始から攪拌開始までの時間 (t_B) 、攪拌開始から冷却開始までの時間 (t_C) が、各試料間ににおいて同一となるように連続操作されることを特徴とする温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応方法。
2. 前記反応溶媒の二相溶液状態は、一相がシクロアルカン化合物であり、他相がニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、エーテル、ウレア、アミド化合物及びスルフォキサイドから選ばれる一種又は二種以上であることを特徴とする請求項1記載の温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応方法。
3. 前記(D)工程における反応容器を冷却することなく均一溶液を冷却する方法が、冷却装置を備えた注射器で該反応容器内の均一溶液を吸引し、該注射器内で冷却する方法、該反応容器の温度よりも低温の固体を該反応容器内の均一溶液に挿入する方法、又は低沸点化合物を直接、該反応容器内の均一溶液に混合する方法であることを特徴とする請求項1又は2記載の温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応方法。

4. 前記（A）工程後、1～N個の試料について、前記（B）工程を行い、次いで1～N個の試料について、前記（C）工程を行い、最後に1～N個の試料について、前記（D）工程を行うことを特徴とする請求項1～3のいずれか1項記載の温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応方法。
5. 多数の反応容器を同時に加温し、反応容器温度を所定温度に維持する加温手段と、反応容器に試料を分注する分注手段と、反応容器内の試料を攪拌する攪拌手段と、反応容器を冷却することなく該反応容器内の均一溶液を冷却し、該反応容器内に二相溶液を得る冷却手段と、当該分注手段による分注操作、当該攪拌手段による攪拌操作及び当該冷却手段による冷却操作におけるそれぞれの操作開始時期と操作停止時期を制御する制御手段と、を備えることを特徴とする温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応装置。
6. 前記二相溶液は、一相がシクロアルカン化合物であり、他相がニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、エーテル、ウレア、アミド化合物及びスルフォキサイドから選ばれる一種又は二種以上であることを特徴とする請求項5記載の温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応装置。
7. 前記冷却手段が、冷却装置を備えた注射器、該反応容器の温度よりも低温の固体を該反応容器内の均一溶液に挿入する挿入手段、又は低沸点化合物を直接、該反応容器内の均一溶液に混合する混合手段であることを特徴とする請求項5又は6記載の温度変換により相状態が変化する二相溶液の多数プロセス反応装置。
8. 一定の温度を境に二相溶液状態及び均一溶液状態の相状態を可逆的に変化させる溶液を反応溶媒とする原料溶液を反応容器内において所定の温度下、攪拌して均一溶液を得ることで反応させる反応工程と、当該

反応容器を冷却することなく、当該均一溶液を冷却して該反応容器内に二相溶液を得る冷却工程を有することを特徴とする温度変換により相状態が変化する二相溶液の反応方法。

9. 前記冷却工程が、反応容器から当該均一溶液の一部又は全部を抜き
5 出し、該抜き出された均一溶液を冷却器で冷却し、該冷却により得られた二相溶液を当該反応容器内に戻すものであることを特徴とする請求項
8 記載の温度変換により相状態が変化する二相溶液の反応方法。

10. 前記冷却工程が、該反応容器の温度よりも低温の固体を該反応容器内の均一溶液に挿入して該均一溶液を冷却する工程であることを特徴
10 とする請求項 8 記載の温度変換により相状態が変化する二相溶液の反応方法。

11. 前記冷却工程が、低沸点化合物を直接、該反応容器内の均一溶液に混合して該均一溶液を冷却する工程であることを特徴とする請求項 8 記載の温度変換により相状態が変化する二相溶液の反応方法。

15 12. 前記冷却工程後、反応容器内に得られた二相溶液の生成物溶液相を抽出する生成物溶液取得工程を更に有することを特徴とする請求項 8 ~ 11 のいずれか 1 項記載の温度変換により相状態が変化する二相溶液の反応方法。

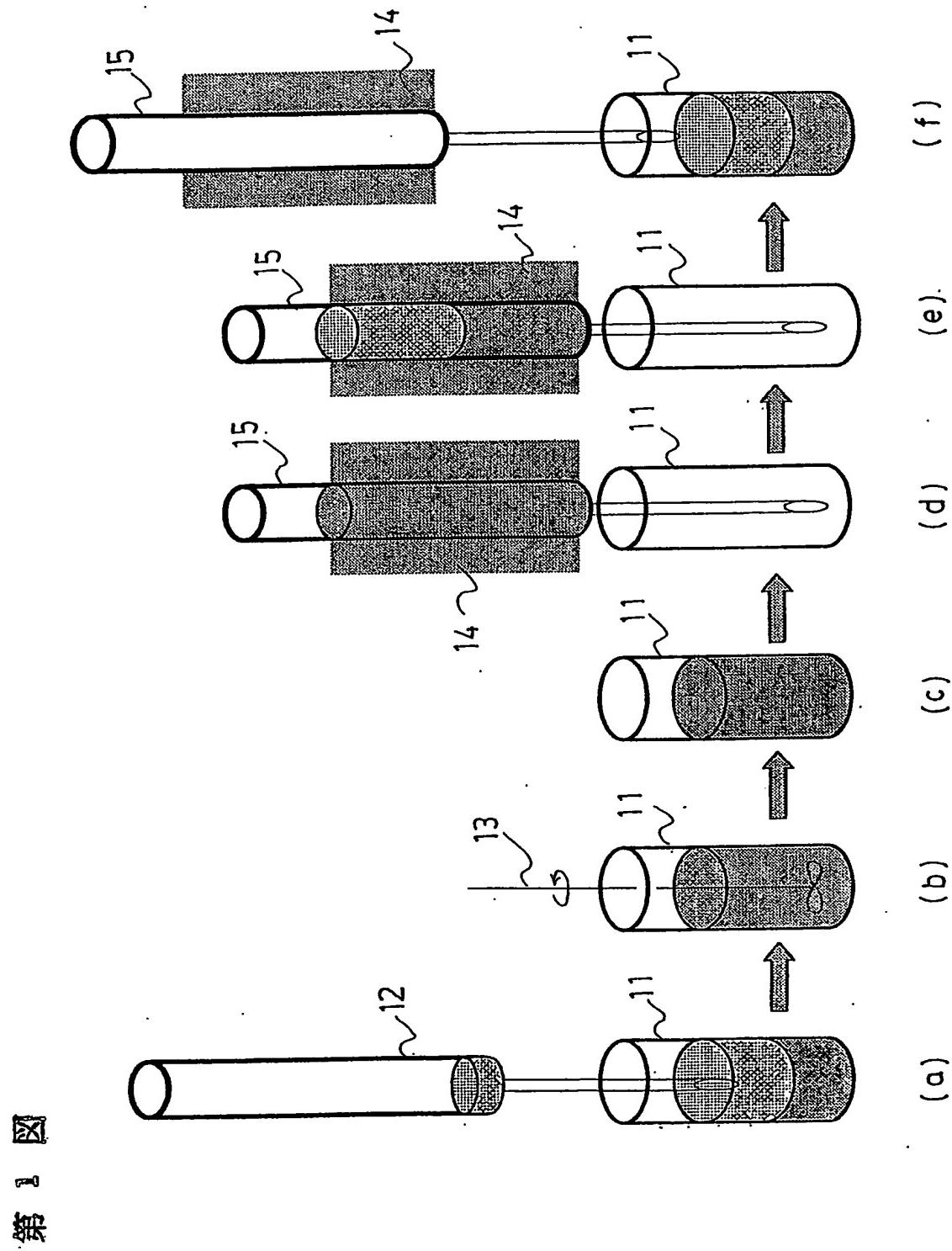
13. 前記生成物溶液相の抽出により残置された溶媒相を、次ぎの反応
20 で再使用することを特徴とする請求項 12 記載の温度変換により相状態が変化する二相溶液の反応方法。

14. 前記反応溶媒の二相溶液状態は、一相がシクロアルカン化合物であり、他相がニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、カーボネート、イミダゾリジノン、カルボジイミド、エステル、
25 カルボン酸、アルデヒド、ケトン、エーテル、ウレア、アミド化合物及びスルフォキサイドから選ばれる一種又は二種以上であることを特徴と

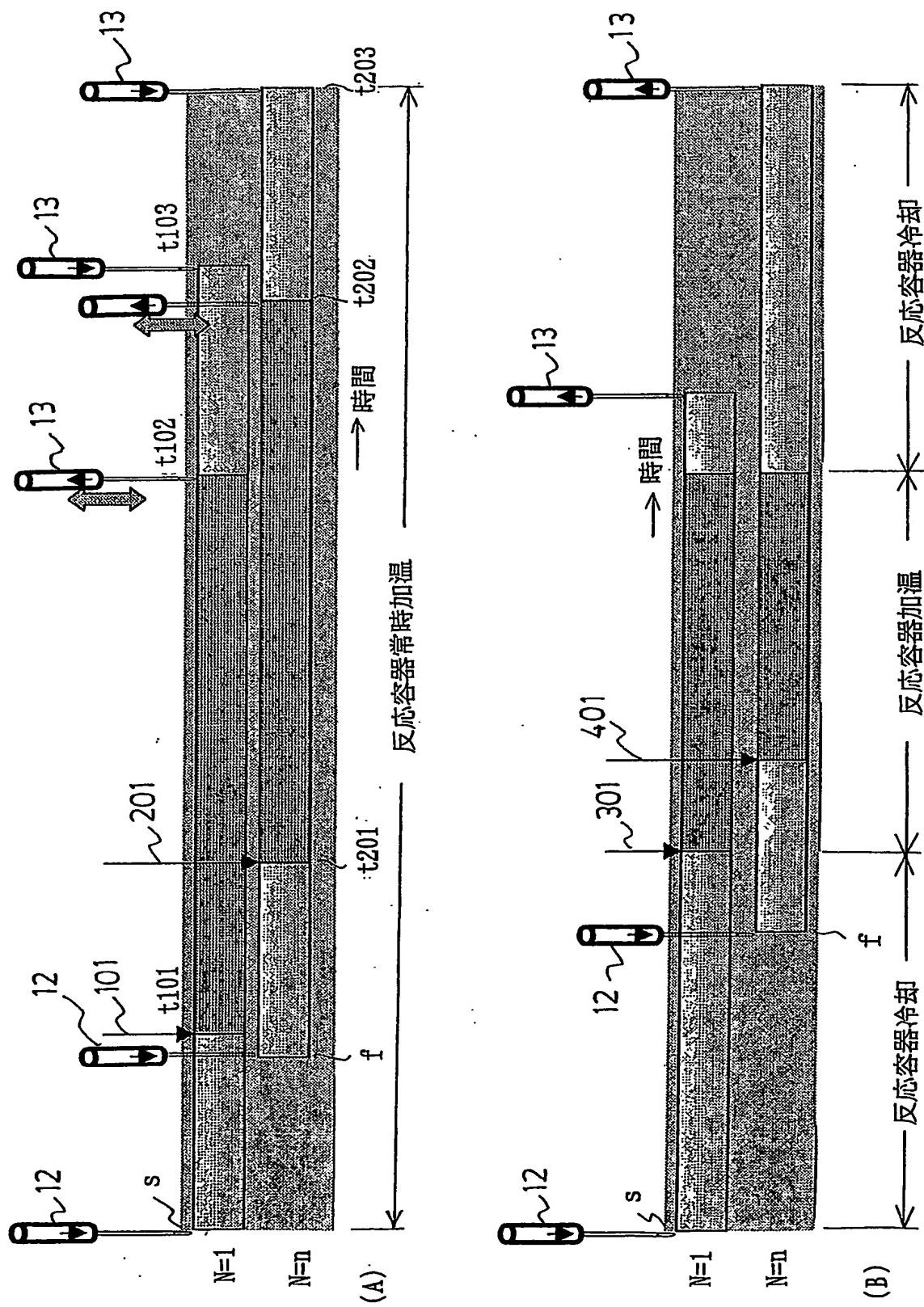
する請求項 8～13 のいずれか 1 項記載の温度変換により相状態が変化する二相溶液の反応方法。

15. 反応容器を加熱する加熱手段が付設された反応容器と、反応容器内の原料溶液に物理的刺激を与えて均一溶液とする刺激手段と、該反応
5 容器を冷却することなく反応容器内の均一溶液を冷却する冷却手段と、
を備えることを特徴とする温度変換により相状態が変化する二相溶液の
反応装置。

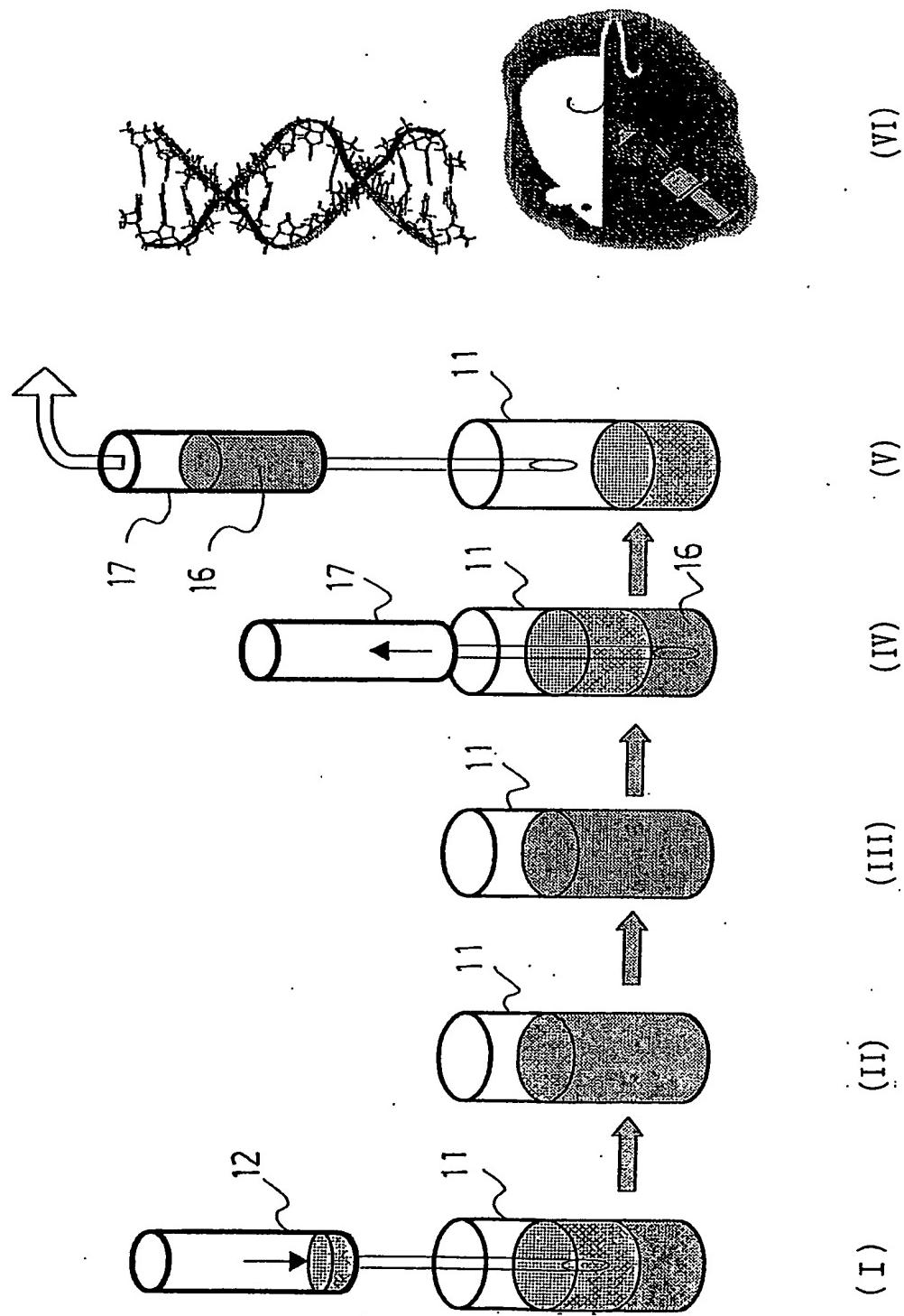
16. 前記冷却手段が、反応容器から当該均一溶液を抜き出し、該抜き
出された均一溶液を冷却器で冷却し、該冷却により得られた二相溶液を
10 当該反応容器内に戻す手段、該反応容器の温度よりも低温の固体を該反
応容器内の均一溶液に挿入する挿入手段、又は低沸点化合物を直接、該
反応容器内の均一溶液に混合する混合手段であることを特徴とする請求
項 15 記載の温度変換により相状態が変化する二相溶液の反応装置。



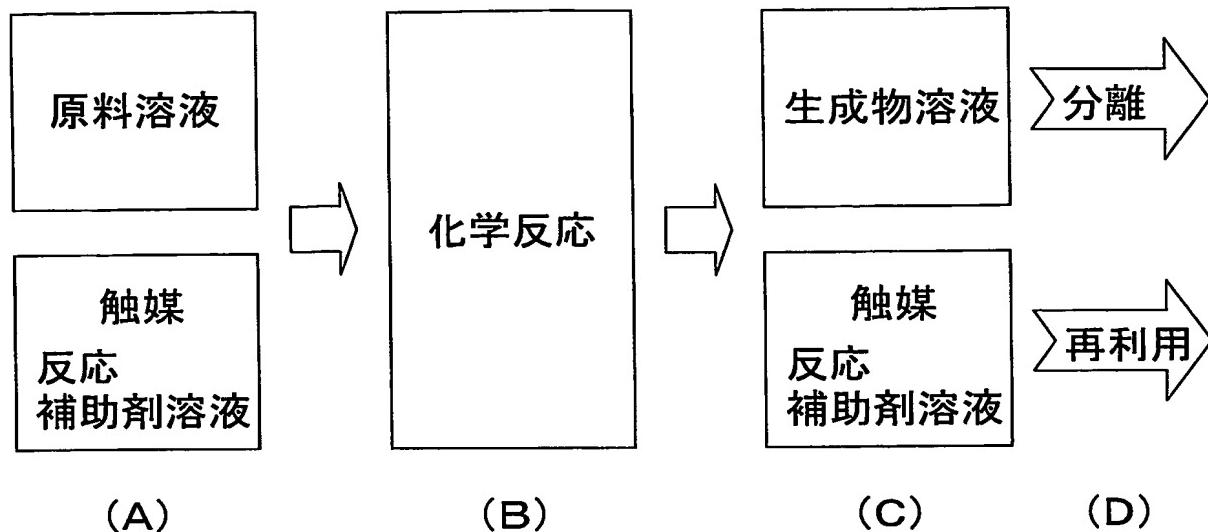
第2圖



第3図



第 4 図



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.